



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

**HYDROGELOVÉ FANTOMOVÉ MODELY PRO
ULTRAZVUKOVOU DIAGNOSTIKU**

HYDROGEL PHANTOMS FOR ULTRASOUND DIAGNOSTICS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Cristina Cerevatova

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2018

Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1190/2017
Ústav: Ústav fyzikální a spotřební chemie
Studentka: **Cristina Cerevatova**
Studijní program: Chemie a chemické technologie
Studijní obor: Chemie pro medicínské aplikace
Vedoucí práce: **prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.**
Akademický rok: 2017/18

Název bakalářské práce:

Hydrogelové fantomové modely pro ultrazvukovou diagnostiku

Zadání bakalářské práce:

1. Seznámit se s problematikou fantomových modelů pro ultrazvukovou diagnostiku, nabízenými výrobky.
2. Zjistit nedostatky v aktuální nabídce, problémy dostupných výrobků.
3. Navrhnout možnosti vylepšení nebo doplnění stávající nabídky fantomových modelů.
4. Podle časových možností ověřit či podpořit návrhy třetího bodu vlastními experimenty.
5. Zhodnotit výstupy vlastní práce a navrhnout další postup.

Termín odevzdání bakalářské práce: 21.5.2018

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí bakalářské práce.

Cristina Cerevatova
student(ka)

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí práce

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí ústavu

V Brně dne 31.1.2018

prof. Ing. Martin Weiter, Ph.D.
děkan

ABSTRAKT

Táto bakalárská práca sa zaoberá vlastnosťmi a prípravou hydrogelových fantomů, používaných v ultrazvukovej diagnostike. Cieľom práce bolo seznámiť sa s výrobou a problematikou fantomových modelů. Teoretická časť práce sa zaoberala charakterizáciou fantomů, princípom fungovania ultrazvuku a firmami, ktoré vyrábajú fantomy. Praktická časť sa venovala výrobe fantomových modelů jednak vo firme Dansk Fantom Service, a jednak vlastnou výrobou v laboratóriu. Na týchto fantomoch sa následne skúmali rýchlosti šírenia ultrazvuku, zeslabenie a iné fyzikálne zmeny.

ABSTRACT

This bachelor thesis deals with properties and preparation of hydrogel phantoms used in ultrasound diagnostics. The main object of this work was to get acquainted with the production and problems of phantom models. The theoretical part of the thesis focuses on phantom characterization, the principle of ultrasound, and phantom manufacturing companies. The practical part focuses on production of phantom models in Dansk Fantom Service, and on own production in the laboratory. Then on these phantoms was studied the speed of ultrasound, attenuation, and other physical changes.

KLÍČOVÁ SLOVA

Fantom, ultrazvuk, PVA, agar, agarosa, želatína, rýchlosť zvuku, zeslabenie

KEYWORDS

Phantom, ultrasound, PVA, agar, agarose, gelatin, speed of ultrasound, attenuation

CITACE

CEREVATOVA, C. *Hydrogelové fantomové modely pro ultrazvukovou diagnostiku*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2018. 33 s. Vedoucí bakalářské práce prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc..

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že bakalářskou práci na téma *Hydrogelové fantomové modely pro ultrazvukovou diagnostiku* v roce 2018 jsem vypracovala samostatně s použitím literatury uvedené v seznamu literatury. Tato práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické Vysokého učení technického v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....
Cristina Cerevatova

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych tímto poděkovala svému vedoucímu prof. Ing. Miloslavu Pekařovi, CSc. za věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce. Dále paní Ing. Andrei Kargerové, Ph.D. za pomoc při měření, prof. Knud-Eriku Fredfeldtovi M.D. ze společnosti Dansk Fantom Service, který mi umožnil stáž v jeho firmě a za jeho cenné rady. Mé poděkování patří též mé rodině a blízkým přátelům za pomoc a podporu během studia.

OBSAH

Obsah	6
1 Úvod.....	7
2 Teoretická část	8
2.1 Charakterizace fantomů.....	8
2.2 Biopolymery a polymery použité pro přípravu fantomů.....	8
2.3 Dělení fantomů.....	11
2.4 Aplikace	13
2.5 Výrobci.....	14
3 Ultrazvuková spektroskopie s vysokým rozlišením	16
4 Praktická část	17
4.1 Výsledky získané během stáže ve firmě Dansk Fantom Service	17
4.1.1 Fantom z agarů.....	17
4.1.2 Fantom želatina + PVA + PEG	20
4.2 Základní vlastnosti gelových matric	22
4.2.1 Pozorování	22
4.3 Měření	24
5 Závěr	25
6 Literatura	26
7 Seznam použitých zkratk	29
8 Příloha	30

1 Úvod

Ultrazvuk je zvukové vlnění, které je pro lidské ucho neslyšitelné, jeho frekvence je větší než 20 kHz. Šíření ultrazvuku je méně ovlivněno ohybem, protože jeho vlnová délka je menší než vlnová délka zvuku. V kapalinách a měkkých tkáních se ultrazvuk šíří podélným vlněním, v pevných látkách se šíří příčně. Každé prostředí je charakterizováno rychlostí zvuku, impedancí a zeslabením [1,2].

Informace pro diagnostiku jsou zpracované a následně zobrazené pomocí ultrazvukových signálů. Ultrazvukové zobrazení má několik typů. Prvním z nich je zobrazení A, kdy amplituda výchylky odpovídá množství odražené energie a její poloha – místu odrazu. Používá se hlavně k biometrickému měření v oftalmologii. Dalším typem, který se výhradně používá v dnešní době, je zobrazení B, které se vyznačuje dvojrozměrným zobrazením a tím, že dokáže snímat pohybující se systémy. Toto zobrazení tvoří základ ultrazvukové diagnostiky [2].

Hlavní využití ultrazvuk nachází v lékařství, kde se používá signál o frekvenci 1 MHz až 15 MHz, který je vyslán sondou do lidského těla, kde je odražen od vnitřních orgánů zpět. Odražený signál je přijat detektorem a dále zpracován. S rostoucí frekvencí vlnová délka klesá, a proto rozlišení skeneru je lepší a lze lépe znamenat detaily. Nevýhodou je, že s klesající vlnovou délkou je ultrazvuk rychle absorbován tkání, a pak je těžké rozlišit ultrazvukové vlnění a šum [3]. Dále nachází využití v ultrazvukové defektoskopii, odplyňování kapalin a roztavených kovů, a také v přírodě pro orientaci a dorozumívání [4].

Použití ultrazvuku může také zapříčinit i negativní jevy. Mezi ně patří poškození tkání, kterou signál prochází, například přeměnou energie ultrazvuku na teplo; změna struktury a složení chemických látek, rezonance buněk atd. [5]. Aby se předešlo výše popsaným jevům, byly vynalezené speciální látky na základě různého odrazu, kterým se říká fantomy. Fantomy slouží jako modely tkání pro testování UZ diagnostiky.

2 Teoretická část

2.1 Charakterizace fantomů

Zobrazovací fantomy, nebo jednoduše „fantomy“, jsou speciálně navržené objekty, které se používají v oblasti lékařské zobrazovací analýzy. Tyto objekty jsou snadněji dostupné a poskytují stejné výsledky jako při použití živého subjektu. Navíc lze zabránit jeho přímému ohrožení. Fantomy se používají pro vyhodnocení zobrazovacích zařízení, které by měli fungovat stejným způsobem, jak by lidské tkáně a orgány fungovaly v konkrétní zobrazovací metodě.

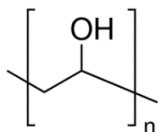
Fantomy byly původně využívány ve 2D rentgenových zobrazovacích technikách jako je radiografie nebo fluoroskopie. V poslední době fantomy s požadovanými vlastnostmi byly vyvinuté pro 3D techniky jako jsou CT, UZ, PET a jiné zobrazovací metody.

Existují antropomorfní fantomy, což jsou fyzicky testované objekty, simulující struktury těla, které jsou jednodušší na použití. Některé fantomy poskytují stejné vlastnosti jako skutečné lidské tělo. Jsou to například plíce, játra, tuk, kostní tkáň, štítná žláza atd. To je výhodné v rentgenovém zobrazování, vzhledem k tomu, že zdravotnické prostředky mohou být testovány bez použití lidských dobrovolníků [6]. Z chemického hlediska fantomy jsou obvykle hydrogely, což není překvapivé, neboť hydrogely jsou obecně rozšířené v medicínských aplikacích – léčivé formy, tkáňové inženýrství, nosiče léčiv.

2.2 Biopolymery a polymery použité pro přípravu fantomů

2.2.1 PVA

Jedná se o polymer, jehož chemická struktura je znázorněna na Obr. 1. Vyrábí se hydrolyzou polyvinylacetátu. Je to bílý, krystalický prášek. Je rozpustný ve vodě při 65 °C, v olejích rozpustný není. Jeho rozpustnost závisí na molekulové hmotnosti. Čím je vyšší, tím je méně rozpustný. Při vyšších teplotách dochází ke gelaci. PVA má velkou škálu využití. Používá se například jako zahušťovadlo, na výrobu impregnačních látek, lepidel, na výrobu obalových fólií, textilních vláken, v potravinářství atd. [7].

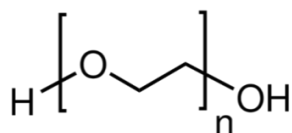


Obr. 1: Vzorec PVA [8]

2.2.2 PEG

Nejedná se o gelující polymer (Obr. 2), používá se jako součást gelů, při výrobě fantomu. Přítomnost druhého polymeru může způsobovat významnou změnu celkové krystalické struktury hydrogelů. Jedná se o důležitý prvek pro kontrolu uvolňování bioaktivních látek [9].

Čistý polyethylenglykol je charakterizován jako čirá viskózní kapalina, látka podobná vosku nebo krystalická látka, v závislosti na molekulové hmotnosti (kapalina nižší než 200, vosk – 200–2000, pevná látka vyšší než 2000). Je rozpustný ve většině organických rozpouštědel a vodě, ale rozpustnost klesá s rostoucí molekulovou hmotností polymeru. Vyrábí se interakcí ethylenoxidu s vodou, ethylenglykolem nebo ethylenglykolovými oligomery. Reakce je katalyzována kyselými nebo bazickými katalyzátory. Polyethylenglykol je netoxický proto může být použit ve farmacii a potravinářství. Dále se používá jako zahušťovadlo, obalový materiál pro potraviny, jako polární stacionární fáze pro plynovou chromatografii atd. [10].

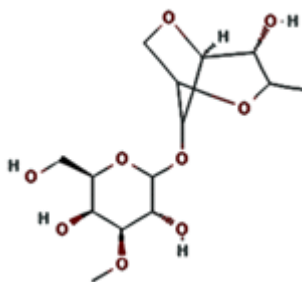


Obr. 2: Vzorec PEG [1110]

2.2.3 Agar

Jedná se polysacharid (Obr. 3), který se získává z mořských řas. Tuhne při teplotě 45–48 °C.

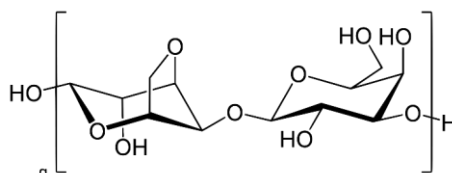
Ke gelaci dochází v důsledku toho, že agar obsahuje dvojitou šroubovitou strukturu, která vytváří trojrozměrný rámec, který drží molekuly vody v mezerách tohoto rámce. Tím se vytvářejí tepelně reverzibilní gely. Interakce šroubovice způsobuje tvorbu gelu [12,13].



Obr. 3: Vzorec agaru [14]

2.2.4 Agarosa

Jedná se o neutrální lineární polysacharid (Obr. 4), obvykle extrahovaný z mořských řas sestávající z řetězců opakujících se jednotek β -1,3-vázané D-galaktózy a α -1,4-vázané 3,6-anhydro-L-galaktóza. Agarosa je jednou ze dvou hlavních složek agaru [12].

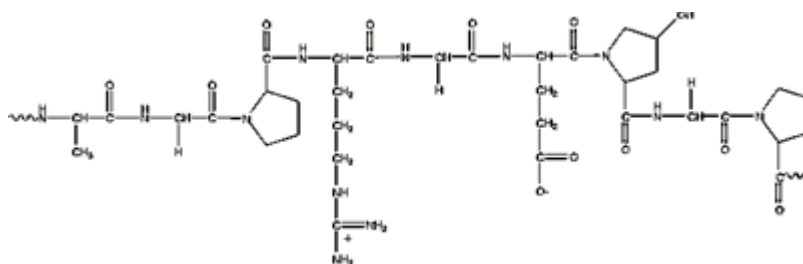


Obr. 4: Vzorec agarosy [15]

2.2.5 Želatina

Želatina je lehce stravitelná bílkovina (Obr. 5), která se skládá z 18 aminokyselin. Je bez zápachu chutě, nažloutlé barvy. Jedná se o přírodní produkt, který se získá jednoduchou hydrolyzou ze zvířecích tkání, jako jsou kůže, pojiva a kosti [16]. Při zahřívání těchto tkání dochází k rozpadu helikální struktury kolagenu, a tím vzniká želatina, která má neuspořádanou konformaci [17].

Nejvýznamnější vlastnosti želatiny je tvorba gelů, které po zahřátí se vrací do tekutého stavu. Této vlastnosti se využívá především v potravinářském průmyslu. Želatina se také využívá ve farmaceutickém průmyslu při výrobě kapslí. Další uplatnění nachází v metalurgii, v kosmetice, ve výrobě plastu, ve fotografických materiálech atd. [16].



Obr. 5: Vzorec želatiny [18]

2.3 Dělení fantomů

Fantomy lze dělit podle dvou základních kritérií, a to podle složení a podle druhu použití.

2.3.1 Dělení podle složení

Z literárního průzkumu vyplynuly následující typy fantomů:

Želatina nebo agar

Jedná se o směs deionizované a odplyněné vody s želatinou nebo agarem a s přísadkou rozptýlených částic tuhého materiálu (např. oxid hlinitý nebo grafitový prášek), které se přidávají pro zlepšení rychlosti zvuku ve fantomu. Tento fantom má klady v tom, že je levný a relativně lehký na přípravu, lze ladit jeho akustické vlastnosti a lze ho také opravovat. Má však i svoje zápory, v tom, že musí být udržovaný ve vlhku, musí být studený, může docházet k jeho degradaci a vzniku plísní [19,20].

Poly(vinylalkohol)

Výhodou je dlouhá životnost a dobrá kvalita. Hlavní nevýhoda je v tom, že fantom nelze opravit, tedy ladit jeho vlastnosti, také je to více obtížné na výrobu a po celou dobu musí být ve vlhku [20].

Poly(akrylamid)

Tyto gely jsou matricové materiály, běžně používané při elektroforéze a jsou tvořené polymerací monomeru akrylamidu. Ačkoli rychlost zvuku a impedance byly bez znatelné změny pro tkáň, tak zeslabení bylo příliš nízké. Polyakrylamid je také vysoce toxický a při jeho přípravě se vyžaduje zvláštní opatření [19].

Agar

Agarové fantomy nevyžadují chlazení, jsou odolné vůči zkažení a vysoušení, dobře napodobují texturu tkáně. Můžou se recyklovat, aby byly následně vyrobeny nové modely. Jejich výhodou je snadná výroba [21].

Přez

Tento typ gelů má dlouhou životnost, nemusí být namáčený, ale je drahý a je těžké ladit jeho akustické vlastnosti [19].

Olejevý gel

Tento gel obsahuje směs propylenglykolu, polymethylmethakrylátu a látek, které způsobují tuhnutí gelu. Výhodou těchto gelů je, že rychlost zvuku a zeslabení se zvětšuje lineárně s mírou propylenglykolu [20].

Křemičitan hořečnatý

Křemičitan hořečnatý je anorganická látka, která se mění s aplikovaným stresem. Fantomy byly vytvořeny smícháním křemičitanu hořečnatého s pyrofosforečnanem tetrasodným (elektrolyt potřebný pro vytvrzování gelu), n-propanolem (potřebný pro kontrolu rychlosti zvuku), vodou a grafitem. Výhodou těchto gelů je teplotní stabilita [20].

2.3.2 Dělení podle druhu použití

Tréninkové fantomy

Napodobují anatomické tvary v orgánu. Poskytuje lékařům a studentům možnost učit se a zdokonalovat dovednosti pro zvládnutí techniky ultrazvuku. Umožňuje trénink ultrazvuku fantomu dítěte v plodové vodě, biopsii měkkých tkání a zavedení cizích těles jako jsou jehly, identifikaci různých typu uzlů štítné žlázy atd. [22].

Dopplerův fantom

Dopplerův fantom je navržen tak, aby simuloval tok krve ve fantomu napodobujícím tkáň [23]. Používá se přenosný Dopplerův fantom (Obr. 6), který poskytuje snadný způsob pro přesné zjištění a měření průtoku tekutiny. Systém se skládá z objemového čerpadla s konstantní rychlostí, průtokového integrátoru, fantomu, a zásobníku se zkušební tekutinou. Velkokapacitní nádrž se zkušební kapalinou zajišťuje, že kapalina pumpovaná přes fantom bude bez vzduchových bublin i po hodinách nepřetržitého používání [24].



Obr. 6: Přenosný Dopplerův fantom

Fantomy napodobující krev

Za účelem zjištění problémů s detekcí nádorů pomocí ultrazvuku je velmi důležité, aby byly jako standardizační nástroje použité přenosné Dopplerovské průtokové testovací objekty, které jsou určeny k napodobování krve v lidských tepnách. K tomu, aby test byl smysluplný, měly by akustické vlastnosti tkáně a krve těsně odpovídat vlastnostem odpovídajících lidských tkání, zatímco trubice by v ideálním případě měla malý vliv [25].

Samotná lidská krev byla použita v předchozích studiích, ale její užívání je omezené z důvodu krátké životnosti, poškození erytrocytů a změnám akustických vlastností při pokojové teplotě. Jako první vhodná látka napodobující krev, byla vyhlášena řezná kapalina s destilovanou vodou, která měla podobnou viskozitu jako krev. Do ní byly přidány částičky celulózy, které napodobovaly zpětný rozptyl lidské krve. Tento materiál vykazoval rychlost zvuku 1550 m/s. Mnoho krevních fantomu popsanych v literatuře bylo složeno ze směsí glycerolu nebo glycerinu s vodou. Jako náhražka krve byl také navržen Sephadex, což je zesíťovaný dextranový gel, smíchaný s glycerolem a vodou, a bylo prokázáno, že je-li tok laminární, tato tekutina přesně napodobuje krev. Byla také vyvinutá tekutina jejíž složení bylo z glycerinu a vody, později byly přidány polystyrenové kuličky, pro zlepšení koeficientu zpětného rozptylu, což vede k rychlosti zvuku 1600 m/s. Byly vyvinuté různé varianty této techniky např. s použitím orgasolových částic (nylonový prášek) s přidáním povrchově aktivního činidla, které vytváří zpětný rozptyl; kvasinek, které zvětšují rozptyl a celulóзовých vláken, které vytváří zpětný signál srovnatelný s lidskou krví [20].

2.4 Aplikace

2.4.1 Konvenční ultrazvukové zobrazování

Několik mikronů tlustý drát (z nylonu nebo wolframu) se používá k měření bodu šíření funkce ultrazvukového zobrazovacího systému. Dráty o známých průměrech těsně u sebe se běžně používají pro měření axiálního a postranního rozlišení. Struktury s nízkým kontrastem (např. koule nebo trubka) o známé echogenicitě s ohledem na podkladové materiály se používají k vyhodnocení poměru kontrast:šum. Symetrické struktury s vysokým kontrastem o známé geometrii se používají pro kontrolu geometrické deformaci systému. Homogenně rozptýlené oblasti se používají k měření hloubky proniknutí. Důležitými vlastnostmi fantomů jsou: rychlost zvuku (1540 m/s), akustická impedance (1,5 MRayl), rozptylový koeficient, zeslabení (0,5 dB/cmMHz) [19].

2.4.2 Elastografie, tlak a zobrazování příčných vln

Jsou zobrazované oblasti různých známých tuhosti a rychlosti smyku vln. Například nekrotické nebo karcinogenní tkáně vykazují vyšší tuhost v porovnání se zdravou tkání. Jedná se o mechanicky pumpovaný 3D dynamický fantom srdce. Důležitými parametry jsou: rychlost zvuku, akustická impedance, rozptylový koeficient, zeslabení, modul pružnosti a viskoelasticita [19].

2.4.3 Fotoakustika

Tyto fantomy obsahují lipidové nebo proteinové struktury a částice absorbující světlo (400nm – 1600nm). Důležité parametry: rychlost zvuku, akustická impedance, rozptylový koeficient, zeslabení, koeficient absorpce světla [19].

2.4.4 Měření toku krve

Jsou to obvykle konvenční ultrazvukové fantomy obsahující tekutinu podobnou krvi, která se pumpuje při známé rychlosti proudění. Fantom by měl umožnit vstříkování ultrazvukového kontrastního činidla do krevního řečiště. Důležité parametry: rychlost zvuku, akustická impedance, rozptylový koeficient, zeslabení, velikost částic v tekutině (cca 7 mikronů), viskozita a koagulace. Fantom napodobuje mozkovou vaskularizaci včetně fraktál [19].

2.4.5 Tréninkové fantomy

Tyto fantomy mají napodobovat určité anatomické struktury (např. srdce, nervy, játra). Jsou používány lékaři pro trénink [19].

2.5 Výrobci

Níže jsou uvedené některé nejznámější firmy, které se zabývají výrobou fantomů fantomu po celém světě. Jsou zde také uvedené přibližné ceny za fantom.

Dansk Fantom Service

Firma vyrábí kvalitní ultrazvukové fantomy, které jsou nejčastěji na bázi agaru a PVA s přídavkem PEG, také používá na výrobu polyakryl amid, polyuretan a silikon. Fantomy mají dobré akustické vlastnosti v širokém rozsahu frekvencí, jsou vysoce přizpůsobitelné. Fantomy této firmy jsou relativně levné. Jejich cena se pohybuje okolo 1500 EUR [26].

BluePhantom

Všechny modely jsou vyrobené pomocí patentované tkáně SimulexUS, která je speciálně navržena tak, aby odpovídala akustickým vlastnostem lidské tkáně. S tímto fantomem lze použít prakticky jakýkoliv ultrazvukový systém a vznikne realistický ultrazvukový odraz. Cena je přibližně od 1500 EUR [27].

CIRS

Firma vyrábí vysoce kvalitní fantomy, které obsahují silnou odrážející krycí vrstvu, aby se zabránilo jejich vysychání. Akustické vlastnosti jsou známy jen pro omezený rozsah frekvencí. Jsou však drahé, jejich cena se pohybuje kolem 3000 EUR.

Vytváří modely s kompaktním designem, který je ideální pro zobrazovací systémy s vysokým rozlišením. Fantomy umožňují opakovatelné, kvalitní posouzení uniformity a mrtvé zóny. Fantomy se skládají ze zvláštního materiálu, simulující tkáně, zvaný Zerdine®, který přesně simuluje ultrazvukové charakteristiky nalezené v lidských játrech [28].

ATSLaboratories

Výroba dobrých fantomu, ale je známý jen omezený rozsah frekvencí. Cena se pohybuje kolem 3000 EUR [29].

Gammex

Firma používá místo dopplerovského fantomu patentovaný HE Gel™, čímž se zvýšila kvalita obrazu. Fantomy se používají v kardiologii, pediatrii, chirurgii, pro ultrazvuk cév a srdce. Firma vyrábí fantomy, které mají vysoké hodnoty v sonografii. Fantomy se prodávají za nízké ceny [30].

3 Ultrazvuková spektroskopie s vysokým rozlišením

Při své práci jsem používala hlavně přístroj ULTRASONIC SPECTROMETER HR-US 102 na měření ultrazvukové rychlosti.

HR-US spektrometry umožňují měření rychlosti ultrazvuku s vysokým rozlišením a ultrazvukové zeslabení v analyzovaných vzorcích, popisující šíření ultrazvukové vlny. Zeslabení je určeno energetickými ztrátami při kompresi a dekompresi v ultrazvukových vlnách, které zahrnují příspěvky na absorpci a rozptýlení. Při měření zeslabení se nevyžaduje vysoká teplotní stabilita vzorku.

Ultrazvuková rychlost je určena hustotou a elasticitou média. Je velmi citlivá k intermolekulárním interakcím ve vzorku a teplotě. Měření vyžaduje rozlišení, které nelze dosáhnout u velkých vzorků kvůli obtížnému ovládnutí teploty.

Generovaný elektronický signál je přenášen piezopřevodníkem do ultrazvukové vlny, která prochází vzorkem. Další piezotransducer přenáší přijatou ultrazvukovou vlnu do elektronického signálu pro následnou analýzu.

Měření ultrazvukových vlastností bylo dříve založeno na pulsní technice, kdy signál o určité frekvenci vysílá přes vzorek a po odrazu se dostane zpět na zdroj. Měření amplitudy vlny v impulsu umožňuje stanovení zeslabení a dobu šíření, která poskytuje informace o rychlosti. Rozlišení této techniky je omezeno délkou cesty signálu nebo velikostí vzorku.

Ultrasonic Scientific HR-US spektrometr používá nový princip, kde délka dráhy vlny je větší než velikost vzorku. Což umožňuje dosáhnout ultrazvukových měření s rozlišením v širokém rozmezí objemů vzorků.

Klíčovými vlastnostmi přístroje jsou: vysoké rozlišení, efektivní regulace teploty, stabilita vůči agresivním a korozivním médiím, snadná manipulace, rychlost analýzy, více frekvenční měření [31].

4 Praktická část

Účelem praktické části je vytvořit fantom napodobující tkáň pro ultrazvukové zobrazování, který má zřetelné výhody oproti komerčně dostupným fantomům, jako je dostupnost, snadnost použití, skladování, přizpůsobitelnost nebo akustické vlastnosti. Ideální fantom by byl takový, že by projevoval všechny výhodné vlastnosti, odstranil všechny nevýhody a mohl by být vyroben za jednu desetinu ceny.

4.1 Výsledky získané během stáže ve firmě Dansk Fantom Service

Hlavní část mé praktické části bakalářské práce probíhala ve firmě Dansk Fantom Service, v Dánsku. S profesorem Knudem – Erikem Fredfeldtem jsme vyráběli 2 různé druhy fantomů. Jeden z nich byl z agaru a pak, jsme se pokusili vyrobit fantom z PVA/PEG a želatiny.

4.1.1 Fantom z agaru

4.1.1.1 Pracovní postup

Na vařič dát hrnec s vodou, do kterého se umístí baňka se směsí č. 1 (Tab. 1), míchadlem, teploměrem a nechá se rozpouštět do 90 °C přibližně hodinu. Mezitím připravit směs č. 2 (Tab. 1), přidat do směsi č. 1 a ochladit na 43 °C (Tab. 1). Po vychladnutí fantom nalit do formy.

Tab. 1: *Recept fantomu z agaru* [32].

SMĚS č. 1	
Voda 23 °C	1315,69 g
Agar (Hispanagar Europaesik) ¹	48,60 g
PEG E400 ²	74,25 g
SMĚS č. 2	
PEG E400	74,25 g
4% Grotan BA21 ³	90 g
Voda 23 °C	117 g + 90 g
Al ₂ O ₃ ⁴	1,80 g
Polerpulver ⁵	33,80 g
Special polerpulver ⁶	9,90 g
SiC	3,24 g

¹ Druh agaru, konkrétně se jedná o agar španělského původu.

² Polyethylen glykol o molekulové hmotnosti 400 daltonů.

³ Komerční název konzervačního činidla od firmy Schülke & Mayr.

⁴ Oxid hlinitý jako leštící prášek.

⁵ Leštící prášek z Al₂O₃.

⁶ Speciální leštící prášek z Al₂O₃. Rozdíly v jednotlivých prášcích jsou pouze ve velikosti částic.

Fantom byl použit na výrobu modelu 412. Tento fantom je navržen pro testování fantomů s nízkým kontrastem.

4.1.1.2 Měření

Měření probíhalo po dobu dvou dnů, kdy se měřilo zeslabení a rychlost zvuku. Tloušťka řezu vzorku činila 3,01 cm a vzorkovací frekvence, což je počet vzorků za sekundu, byla $62,5 \cdot 10^6$ vzorků za sekundu. Výsledky měření jsou uvedené v Tab. 2 a Tab. 3.

1). Datum: 14.9.217

Teplota: 24.8 °C

Tab. 2: *Výsledky měření 1.den.*

Frekvence [MHz]	Zeslabení [dB/cmMHz]		Rychlost zvuku [m/s]	
1,90	0,56	+/-0,03	-	-
2,10	0,59	+/-0,03	1542	+/-2,0
2,40	0,58	+/-0,03	1541	+/-2,0
2,70	0,57	+/-0,02	1544	+/-2,0
3,00	0,56	+/-0,02	1542	+/-2,0
3,40	0,55	+/-0,02	1544	+/-2,0
3,80	0,55	+/-0,02	1544	+/-2,0
4,30	0,55	+/-0,02	1544	+/-2,0
4,90	0,54	+/-0,01	1542	+/-2,0
5,50	0,53	+/-0,01	1544	+/-2,0
6,20	0,52	+/-0,01	1544	+/-2,0
7,00	0,51	+/-0,01	1544	+/-2,0
7,90	0,51	+/-0,01	1544	+/-2,0
8,90	0,52	+/-0,01	1544	+/-2,0
10,00	0,51	+/-0,01	1543	+/-2,0
11,30	0,50	+/-0,01	1544	+/-2,0
12,70	0,52	+/-0,01	1545	+/-2,0
14,30	0,53	+/-0,01	1545	+/-2,0
15,20	0,54	+/-0,01	1544	+/-2,0
16,20	0,54	+/-0,02	1545	+/-2,1

Naměřená průměrná rychlost zvuku: 1543 m / s.

2). Datum: 15.9.217

Teplota: 22,4 °C +/- 0.5 °C

Tab. 3: *Výsledky měření 2.den.*

Frekvence [MHz]	Zeslabení [dB/cmMHz]		Rychlost zvuku [m/s]	
1,90	0,45	+/-0,03	-	-
2,10	0,48	+/-0,03	1542	+/-2,1
2,40	0,50	+/-0,03	1542	+/-2,1
2,70	0,49	+/-0,02	1539	+/-2,1
3,00	0,48	+/-0,02	1542	+/-2,1
3,40	0,48	+/-0,02	1542	+/-2,1
3,80	0,49	+/-0,02	1542	+/-2,1
4,30	0,47	+/-0,02	1541	+/-2,1
4,90	0,48	+/-0,01	1542	+/-2,1
5,50	0,48	+/-0,01	1542	+/-2,1
6,20	0,47	+/-0,01	1542	+/-2,1
7,00	0,48	+/-0,01	1541	+/-2,1
7,90	0,48	+/-0,01	1543	+/-2,1
8,90	0,48	+/-0,01	1543	+/-2,1
10,00	0,48	+/-0,01	1542	+/-2,1
11,30	0,49	+/-0,01	1542	+/-2,1
12,70	0,49	+/-0,01	1542	+/-2,1
14,30	0,50	+/-0,01	1543	+/-2,1
16,20	0,50	+/-0,02	1542	+/-2,1

Naměřená průměrná rychlost zvuku: 1541 m / s.

4.1.1.3 Závěr

Fantom na ultrazvuku vypadal dokonale čistě, bez žádných bublinek, ale zpětné rozptýlení bylo příliš nízké, ale po dvou dnech se zvýšilo na dvojnásobek požadovaného. Problémem tohoto modelu bylo to, že konzervační činidlo, které se používalo k přípravě fantomu, obsahuje velmi silný prací prostředek, takže velmi malé vzduchové bubliny neklesaly ke dnu. Je to neobvyklý problém při vytváření agarových fantomů. Řešením je použití jiné konzervační látky a / nebo méně silné míchání.

4.1.2 Fantom želatina + PVA + PEG

Jedná se o pokusný fantom, jelikož profesor Fredfeldt se o tuto kombinaci nikdy nepokoušel. Chtěli jsme zjistit, zdá přídavek želatiny nějak výrazně změnit vlastnosti fantomu.

4.1.2.1 Pracovní postup

Chemikálie (Tab. 4) dát do baňky, smíchat, nechat rozpouštět do 80 °C, zatím ochladit na 32 °C, a nechat zmrazit. Na výrobu fantomu bylo použito 7 % želatiny.

Tab. 4: *Recept fantomu Želatina + PVA.*

Želatina	21 g
Voda	300 g
PVA Elvanol 71 -30	28 g
PEG E400	56 g
Grotan	20 g
ANKU Polerpulver	14 g

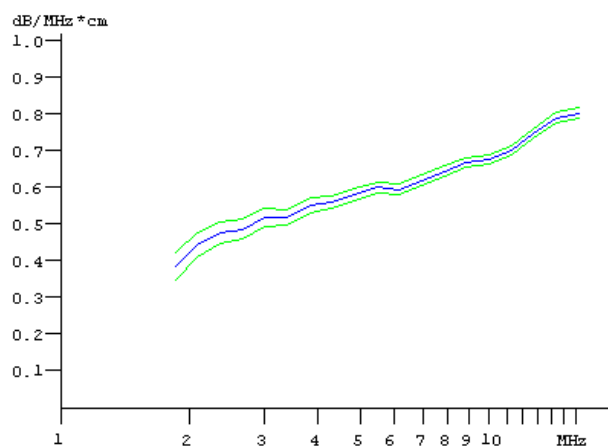
4.1.2.2 Měření

Měření zeslabení pobíhalo po dobu sedmi dnů, měření rychlosti zvuku, po dobu 13 dnů.

Zeslabení:

1.den:

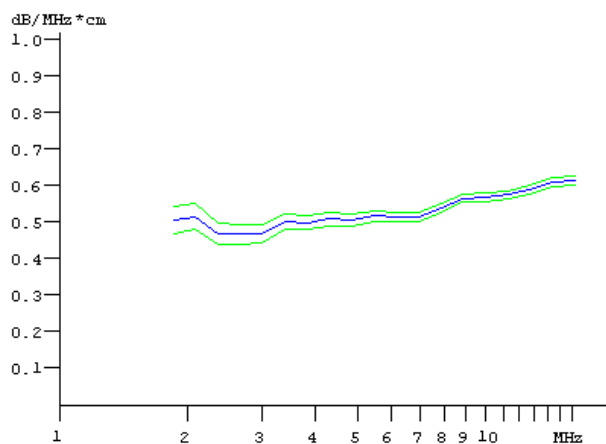
Zeslabení rapidně roste s rostoucí frekvencí, což není moc dobré.



Obr. 7: *Závislost zeslabení na frekvenci 1.den*

7. den:

Došlo ke snížení zeslabení

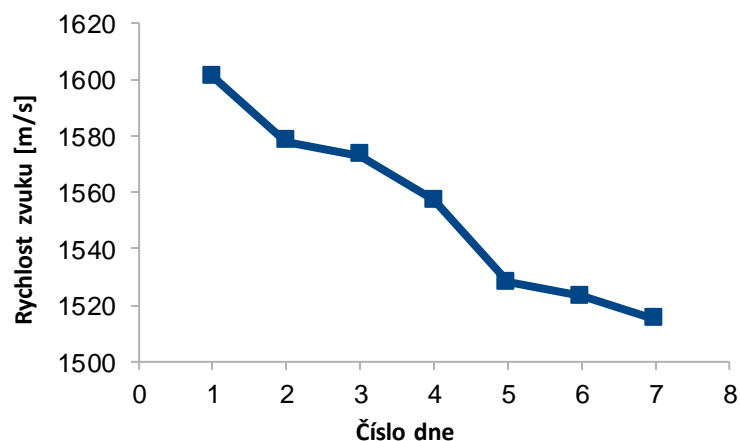


Obr. 8: Závislost zeslabení na frekvenci 7.den

Rychlost zvuku:

Tab. 5: Přehled změny rychlosti zvuku během 13 dnů.

Datum	Rychlost zvuku [m/s]
13.09.17	1601
14.09.17	1578
15.09.17	1573
16.09.17	1557
19.09.17	1528
21.09.17	1523
25.09.17	1515



Obr. 9: Grafické znázornění rychlosti zvuku během 13 dnů

4.1.2.3 Závěr

Rychlost zvuku se snížila na mnohem nižší hodnotu, než je požadovaná. Takže velmi pravděpodobně se želatina rozpustila z fantomu.

4.2 Základní vlastnosti gelových matic

Po stáži ve firmě Dansk Fantom Service jsem se chtěla pokusit o výrobu svých vlastních fantomů. V této bakalářské práci jsem se zabývala pouze výrobou základních matic, bez přidavku různých prášku, které by upravovaly ultrazvukovou rychlost. Práce byla rozdělená na dvě části, kdy v první části byly vytvořené čisté matrice, bez přidání žádných látek. Ve druhé části, k základním maticím bylo přidáno konzervační činidlo, v mém případě se jednalo o Septonex.

Od každého druhu gelů byly vytvořeny dva fantomy, kdy jeden byl nechán volně na vzduchu a druhý byl zakryt potravinovou folií.

Zaměřila jsem se na dvě vlastnosti gelů, a to vysychání a plesnivění. Vysychání, které se měřilo pomocí vážení, probíhalo po dobu 7 dnů. Plesnivění se vyhodnocovalo vizuálně.

4.2.1 Pozorování

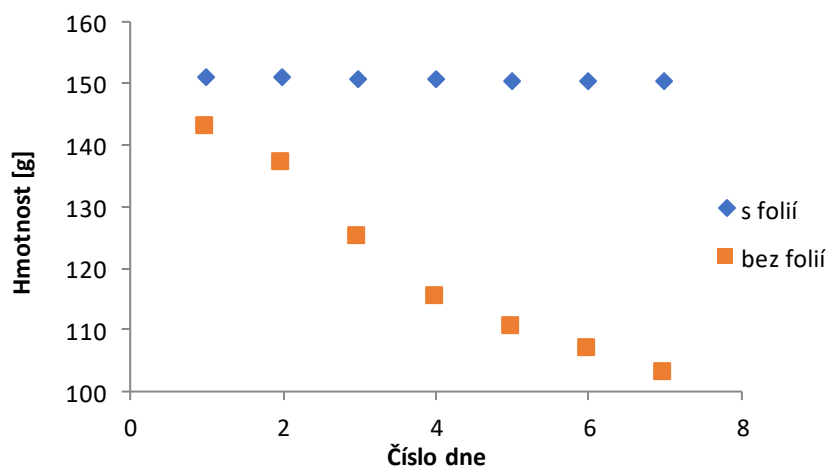
Bylo použito 6 základních matic:

1. Agar
2. Agar + PEG
3. Agarosa
4. Agarosa +PEG
5. PVA + PEG
6. Želatina

Důvodem použití PEG bylo to, že jsme chtěli zjistit, jaký vliv má na rychlost zvuku.

4.2.1.1 Čisté matrice

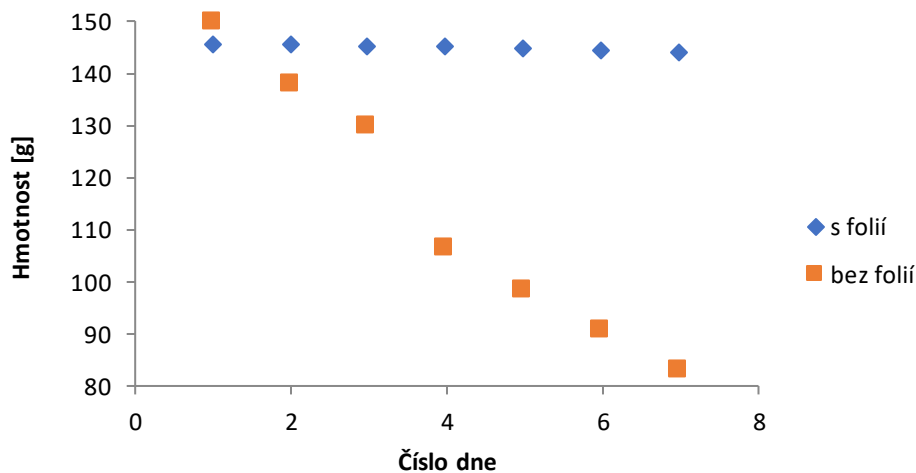
Byly smíchané pouze matrice gelu s vodou, případně i s polyethylenglykolem. Níže (Obr. 10) je uveden příklad grafického znázornění vysychání agaru. Zbylé grafy jsou uvedené v Přílohaze.



Obr. 10: Vysychání agaru

4.2.1.2 Matrice se Septonexem

V tomto případě byly smíchané matrice gelů se Septonexem, pro zabránění plesnivění fantomů. Níže (Obr. 11) je uveden příklad grafického znázornění vysychání agarů a Septonexu. Zbylé grafy jsou uvedené v Přílohaze.



Obr. 11: *Vysychání agarů s přidavkem Septonexu*

4.2.1.3 Závěr

Z navážených hodnot při vysychání byly vytvořené grafy pro jednotlivé matrice. Ze všech grafů, podle očekávání, vyplývá, že při použití potravinářské folie, gely vysychaly pomaleji než bez ní i po přidavku Septonexu.

U čistých matric k plesnivění docházelo rychleji u gelu, které byly bez folie. Gel z PVA byl postihnut plísní nejpozději ze všech gelů. Důvodem je nejspíše jeho neživočišný původ.

V případě se Septonexem, k plesnivění docházelo pouze u gelu bez folie, a to přibližně o týden později než u gelu bez Septonexu. Gely s folií zůstaly bez plísně.

4.3 Měření

Mé vlastní měření zahrnovalo měření ultrazvukové rychlosti. Výsledky měření jsou znázorněné v Tab. 6.

Tab. 6: *Ultrazvuková rychlost*

Frekvence [Hz]	UZ rychlost [m/s]				
	Agar	Agar + PEG	Agarosa	Agarosa + PEG	PVA +PEG
8300	1506	1558	1506	1536	1577
11500	1506	1558	1506	1511	1576
12300	1516	1521	1516	1523	1539
14700	1487	1461	1488	1498	1538
Průměr:	1504	1524	1504	1517	1557

Z výsledků vyplývá, že při použití samotného agaru nebo agarosy UZ rychlosti jsou téměř stejné. Po přidavku PEG, u obou gelů se UZ rychlost zvýší. U PVA je rychlost nejvyšší ze všech gelů.

5 Závěr

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo, seznámit se s provozní výrobou fantomů a následně se pokusit o vlastní výrobu. Také seznámit se s ultrazvukovými zobrazovacími systémy a jejich využití v medicíně.

Ve firmě Dansk Fantom Service probíhala hlavní část mé bakalářské práce, kdy jsme vyráběli základní fantomy z agarů, a pokusili se o výrobu fantomu z PVA s přídavkem želatiny. Nakonec to nemělo žádný dopad, protože se želatina postupně vymyla z fantomu.

Druhá část mé bakalářské práce probíhala v laboratoři, kdy jsem vyrobila 6 základních gelových matric fantomů a následně zkoumala jejich vlastnosti, jako jsou vysychání, plesnivění a následně měření ultrazvukové rychlosti. Takovým pokusem byla výroba matric z agarů, kterou profesor Knud – Erik Fredfeldt z Dánska při své práci nepoužíval. Chtěla jsem zjistit jaké bude mít vlastnosti v porovnání s agarem a jestli bude možné ji nadále používat při výrobě fantomů. Ve výsledku jsem přišla na to, že agarosa je velmi blízká svými vlastnostmi k agaru, jak při vysychání, plesnivění tak při velikosti UZ rychlosti.

Při měření vysychání se používala potravinářská folie, kterou se zakrývala polovina vzorků. Při jejím použití, k vysychání docházelo pomaleji než bez ní. Gely, do kterých byl přidán Septonex, a byly zakryté, nezplesnivěly. Ostatní gely ano.

Posledním krokem bylo měření ultrazvukové rychlosti na přístroji HR-US. Průměrná UZ rychlost fantomů by se měla pohybovat kolem 1540 m/s. Z výsledku, které jsem naměřila je vidět, že ani jeden gel nemá takovou hodnotu, pouze gel z PVA, který měl UZ rychlost 1557 m/s a gel z agarů a PEGu s UZ rychlosti 1524 m/s, se k této hodnotě blíží. Důvodem je to, že při přípravě nebyly použité žádné přídavné látky, které by upravovaly UZ rychlost, jako jsou různé prášky Al_2O_3 . Také určité nepřesnosti v měření mohla způsobit teplota, i když se používal termostat, který však nebyl dost funkční. V tabulce (Tab. 6) chybí želatina. Gel vyrobený ze želatiny na daném přístroji nešel změřit. Pokusila jsem se vyrobit gelové matrice se zvýšenou koncentrací želatiny, ale i přesto měření se nevydařilo. Důvodem může být průhledný vzhled gelů nebo jiné mechanické aspekty.

Každý komerční fantom má své nevýhody, ať už se jedná o mokré skladování, nízkou rychlost zvuku, malý rozsah frekvencí nebo vysokou cenu. Cílem je vyrobit fantom, který by projevoval všechny výhodné vlastnosti a eliminoval všechny nevýhody, a hlavně, byl by vyroben za jednu desetinu ceny. Ve své diplomové práci bych chtěla pokračovat v tomto tématu a pokusit se vyrobit potenciální fantom.

6 Literatura

1. *Encyklopedie fyziky* [online]. [cit. 2018-03-04]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/203-ultrazvuk>
2. HRAZDIRA, Ivo. *Úvod do ultrasonografie: Část I. Principy ultrazvukových diagnostických metod a způsoby jejich využití* [online]. Brno, 2008 [cit. 2018-03-04]. Dostupné z: http://www.med.muni.cz/dokumenty/pdf/uvod_do_ultrasonografie1.pdf
3. *Encyklopedie fyziky* [online]. [cit. 2018-03-04]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/217-ultrazvuk-v-lekarstvi>
4. *Encyklopedie fyziky* [online]. [cit. 2018-03-04]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/212-pouziti-ultrazvuku>
5. *Encyklopedie fyziky* [online]. [cit. 2018-03-04]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/213-negativni-vliv>
6. *Imaging phantom* [online]. [cit. 2018-03-04]. Dostupné z: <https://www.revolvy.com/main/index.php?s=Imaging%20phantom>
7. DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery – výroba, vlastnosti, zpracování, použití. 2.* Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2006. ISBN 80-7080-617-6
8. *Sigma Aldrich* [online]. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/341584?lang=en&ion=US>
9. MARIA J. A. Oliveira, KIRIAKIM. S. Rodrigues, DUCLERC F. Parra, ADEMAR B. Lugão. *Study of poly vinyl alcohol (PVAL) and poly(ethylene glycol) (PEG) hydrogels by chemical crosslinking with citric acid.* Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Centro de Química e Meio Ambiente, São Paulo, Brasil, 2007
10. *Chemindustry.ru: Polyethylene glycol* [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: http://chemindustry.ru/Polyethylene_Glycol.php

11. *MP Biomedicals* [online]. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <https://www.mpbio.com/product.php?pid=02194839&country=56>
12. *Chemical and Physical Properties of Agar in Cooking* [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: http://www.scienceofcooking.com/chemical_physical_properties_agar.htm
13. LAHAYE, Marc a Cyrille ROCHAS. *Chemical structure and physico-chemical properties of agar*. Institut National de la Recherche Agronomique, Laboratoire de Biochimie et Technologie des Glucides, France.
14. *PubChemOpen chemistry database* [online]. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71571511#section=Top>
15. *Aperture games: Global Agarose Market 2017* [online]. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <https://aperturegames.com/7278/global-agarose-market-2017-2022/>
16. *Hages: Želatina* [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: <http://www.hages.cz/katalogy/zelatina.pdf>
17. VODRÁŽKA, Zdeněk. *Biochemie pro studenty středních škol a všechny, které láká tajemství živé přírody*. Praha: Scientia, 1998. ISBN 80-718-3083-6.
18. *Water Structure and Science: Gelatin* [online]. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <http://www1.lsbu.ac.uk/water/gelatin.html>
19. prof. Ing. Miloslav Pekař, osobní sdělení, 2017
20. CULJAT, Martin, David GOLDENBERG, Priyamvada TEWARI a Rahul SINGH. *A review of tissue substitute for ultrasound imaging*. Los Angeles, 2010
21. EARLE, Matthew, Giuliano DE PORTU a Elizabeth DE VOS. *Agar ultrasound phantoms for low-cost training without refrigeration*. *African Journal of Emergency Medicine*. University of Florida College of Medicine, 2015.
22. *Ultrasound Teaching & Training Phantoms* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.ultrasoundphantom.net/TrainingPhantoms/index>

23. *CIRS Tissue Simulation and Phantom Technology* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.cirsinc.com/products/all/115/doppler-ultrasound-flow-simulator/>
24. *ATS Laboratories-Phantoms* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.atslaboratories-phantoms.com/resources/750Data2012.pdf>
25. SAMAVAT, H a JA EVANS. *An ideal blood mimicking fluid for doppler ultrasound phantoms. Journal of Medical Physics* [online]. 2006 [cit. 2018-03-04]. DOI: 10.4103/0971-6203.29198. Dostupné z: <http://www.jmp.org.in/text.asp?2006/31/4/275/29198>
26. *Dansk Fantom Service* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.fantom.dk/index.html>
27. *Blue Phantom Ultrasound* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.bluephantom.com/>
28. *CIRS Tissue Simulation and Phantom Technology* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.cirsinc.com/products/modality/72/blood-mimicking-fluid/>
29. *ATS Laboratories-Phantoms* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.atslaboratories-phantoms.com/>
30. *Gammex and Sun Nuclear Company* [online]. [cit. 2017-05-11]. Dostupné z: <http://www.sunnuclear.com/solutions/diagnostic/ultrasound>
31. HR-US Spectrometer User Guide
32. Knud – Erik Fredfieldt, osobní sdělení, 2017

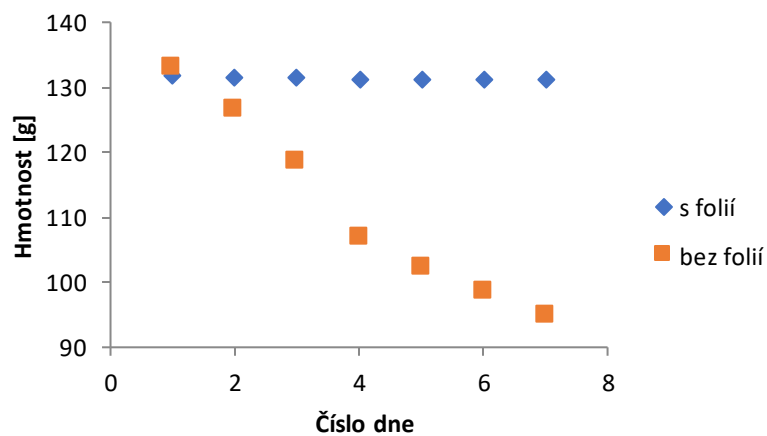
7 Seznam použitých zkratek

CT	výpočetní tomografie
UZ	ultrazvuk
PET	pozitronová emisní tomografie
PVA	poly(vinylalokol)
PEG	polyethylenglykol
UZ	ultrazvuk
HE	High Equivalency

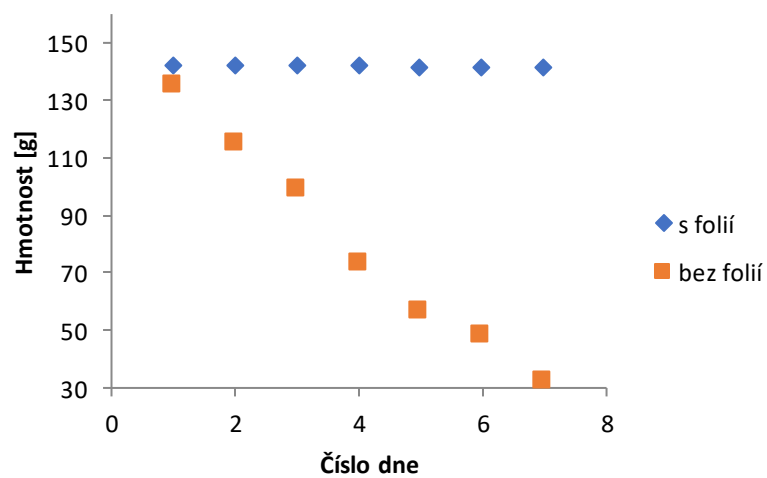
8 Příloha

Grafické znázornění jednotlivých gelových matric při vysychání.

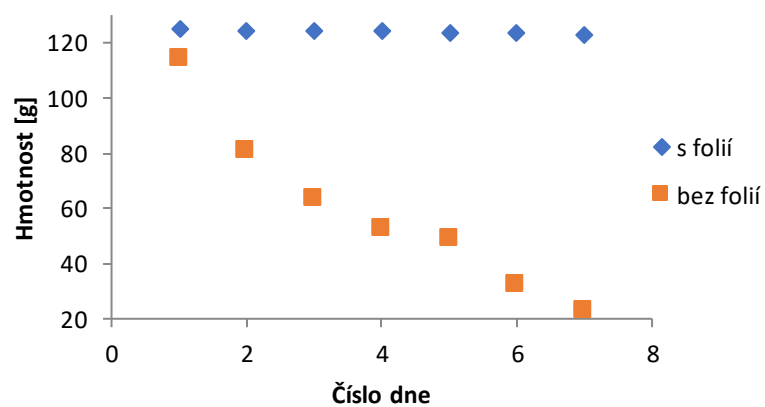
Příloha č. 1: Vysychání čistých matric



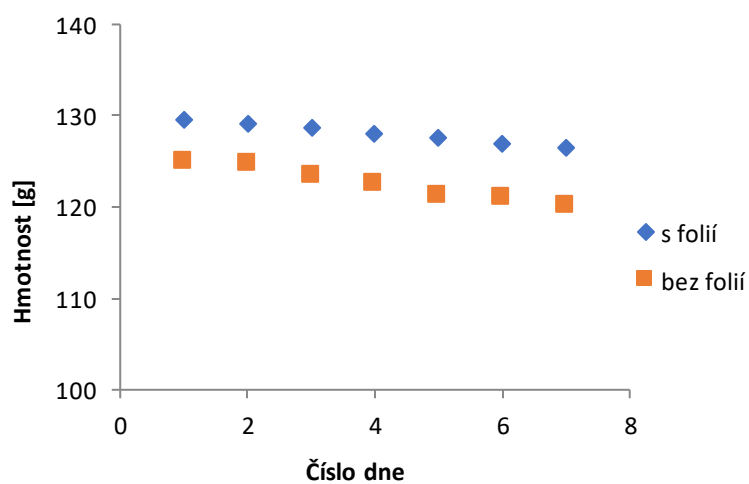
Obr. 12: Vysychání agaru



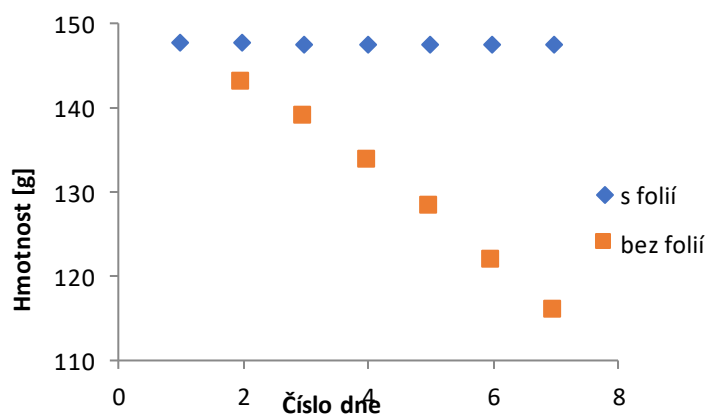
Obr. 13: Vysychání agarosy



Obr. 14: Vysýchání agarosu s přídavkem PEGu

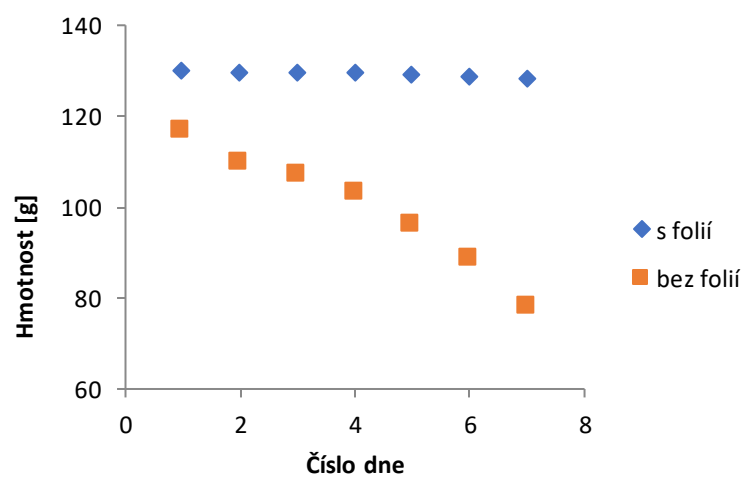


Obr. 15: Vysýchání PVA s přídavkem PEGu

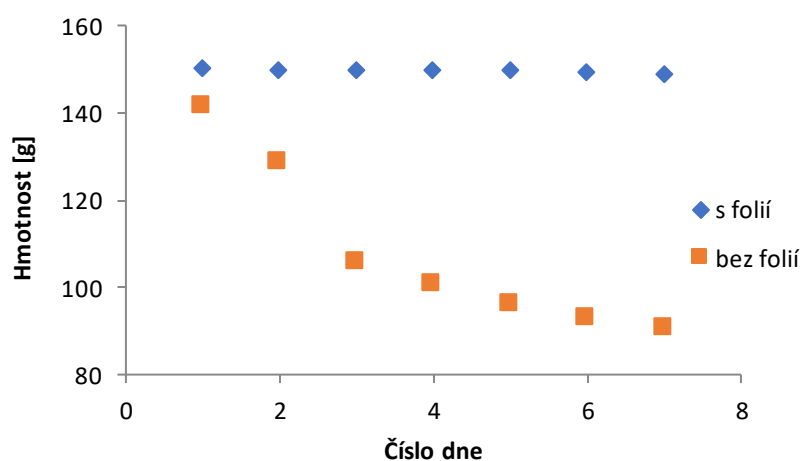


Obr. 16: Vysýchání želatiny

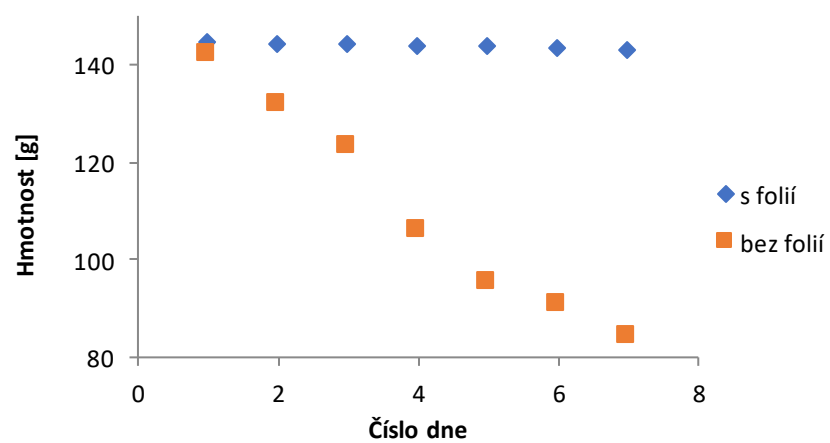
Příloha č. 2: Vysýchání matric s přídavkem Septonexu:



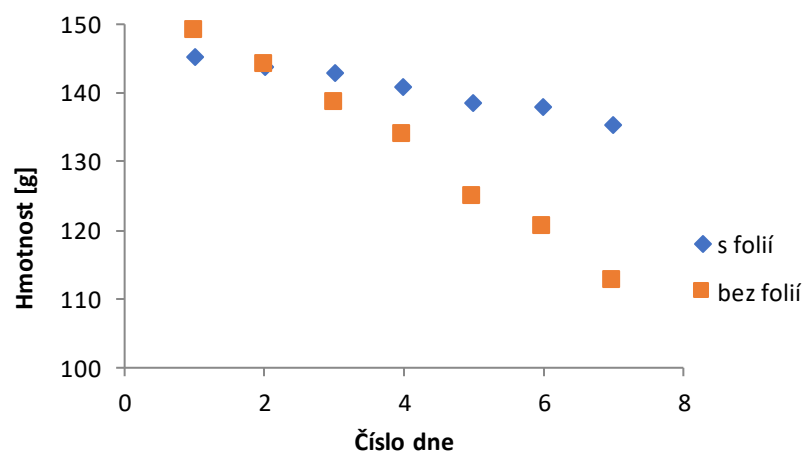
Obr. 17: Vysýchání agaru s přídavkem PEGu a Septonexu



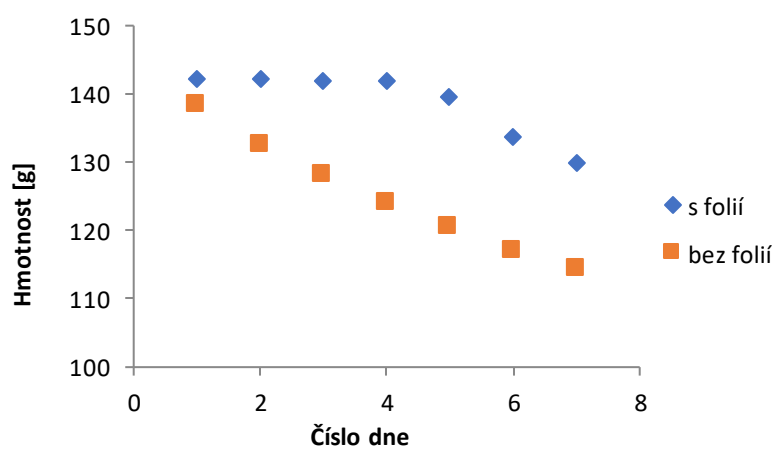
Obr. 18: Vysýchání agarosy s přídavkem Septonexu



Obr. 19: Vysýchání agarosy s přídavkem PEGu a Septonexu



Obr. 20: Vysýchání PVA s přídavkem PEGu a Septonexu



Obr. 21: Vysýchání želatiny s přídavkem Septonexu